

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tebentafusp (KIMMTRAK)

Immunocore Ireland Ltd.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse.....	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Häufigkeit und Schweregrad behandlungsbedingter UEs nach den ersten Tebentafusp-Dosen (Nathan et al. 2021).....	17
Abbildung 2: Langfristige Häufigkeit und Schwere ausgewählter behandlungsbedingter UEs bei Tebentafusp (Hassel et al. 2023)	17

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ALP	Alkalische Phosphatase
BRAF	<i>Proto-oncogene B-Raf</i> (Proto-Onkogen B-Raf)
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i> (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
HRQoL	<i>Health-related quality of life</i> (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	<i>Independent Review Board</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LFT	<i>Liver function test</i> (Leberfunktionstest)
OR	Odds Ratio
OS	<i>Overall survival</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	(Gesamtüberleben)
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized controlled trial</i> (Randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Immunocore Ireland Ltd.
Anschrift:	Unit 1 Sky Business Centres Unit 21 Block Port Tunnel Business Park, Clonshaugh Dublin 17 D17 FY82, Ireland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Immunocore Ireland Ltd.
Anschrift:	Unit 1 Sky Business Centres Unit 21 Block Port Tunnel Business Park, Clonshaugh Dublin 17 D17 FY82, Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tebentafusp
Handelsname:	KIMMTRAK
ATC-Code:	L01XX75
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45274
Pharmazentralnummer (PZN)	17928781
ICD-10-GM-Code	C69.3 - Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde – Chorioidea
Alpha-ID	<u>ICD C69.3</u> I30284 Bösartige Neubildung der Chorioidea I30285 Malignes Chorioideamelanom I30286 Malignes Aderhautmelanom I30287 Maligner Chorioideatumor I30288 Chorioideakrebs I30289 Maligner Aderhauttumor I30290 Chorioideakarzinom I109995 Aderhautmelanom I110776 Chorioideamelanom
<small>ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification.</small>	

Es gibt keine spezifischen ICD- und Alpha-ID-Codes für das fortgeschrittene (inoperable oder metastasierte) uveale Melanom oder die Indikation für Tebentafusp. Die Diagnose des fortgeschrittenen (inoperablen oder metastasierten) uvealen Melanoms basiert auf der medizinischen Vorgeschichte und der Behandlung des zuvor diagnostizierten primären uvealen Melanoms.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) - A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	01.04.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. HLA: Humanes Leukozyten-Antigen.		

In der Initialbewertung des Orphan Drugs Tebentafusp beschloss der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 20. Oktober 2022 aufgrund des in der Studie IMCgp100-202 (NCT03070392) nachgewiesenen signifikanten Überlebensvorteils gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Tebentafusp ist nach wie vor die einzige Behandlung mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil für diese Indikation und die einzige vom GBA geprüfte Behandlung. Die hohe Wirksamkeit und der Zusatznutzen von Tebentafusp für die betroffenen Patienten, führte zu einer großen Nachfrage für das zu bewertende Arzneimittel durch die behandelnden Ärzte. Aufgrund der Anzahl der mit Tebentafusp behandelten Patienten im Verhältnis zur geringen Inzidenz, kann Tebentafusp als Standardtherapie für die Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom angesehen werden. Dadurch übersteigt der Umsatz der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung inklusive Mehrwertsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten mittlerweile die Umsatzschwelle nach § 35a Abs. 1 Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V für Orphan Drugs.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) - A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	<u>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab und Pembrolizumab.</u>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>HLA: Humanes Leukozyten-Antigen.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 11. Oktober 2023 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (Vorgangsnummer 2023-B-207) für den Wirkstoff Tebentafusp in der Indikation zur Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom statt. Tebentafusp ist die einzige zugelassene Therapie in dieser Indikation. Der G-BA berücksichtigte bei der Wahl der zVT Behandlungen, die für erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom (d. h. ohne Einschränkung durch den HLA-A*02:01-Status) zugelassen sind und erkannte an, dass die „vorliegenden internationalen Leitlinien empfehlen, Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung in spezialisierten Zentren, wenn möglich im Rahmen einer klinischen Studie zu behandeln“. Dies spiegelt wider, dass die Leitlinien und die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften feststellen, dass „Chemotherapien nur eine (sehr) geringe Wirksamkeit aufweisen“ und angeboten werden können, wenn keine geeignete

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinische Studie zur Verfügung steht oder keine anderen Therapieoptionen in Betracht kommen.

In der Niederschrift zur zVT heißt es des Weiteren: „Vom G-BA wird daher für die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen oder metastasierten uvealem Melanom eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diesbezüglich werden als Behandlungsoptionen die für das metastasierte Melanom zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (PD-1-Inhibitoren) und Ipilimumab (CTLA-4-Inhibitor) sowie das zu den Alkylanzien gehörende Lomustin und Dacarbazin im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt“. Keine der Zulassungsstudien zu den Immun-Checkpoint-Inhibitoren schloss Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ein.

„Der G-BA bestimmt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab und Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.“

Die PD-1 (engl. *programmed cell death protein 1*) -Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab gelten als austauschbar, wie auch die Alkylanzien Lomustin und Dacarbazin, so dass davon ausgegangen wird, dass nur eine von diesen genannten Therapien für die Auswahl an Behandlungsoptionen für den behandelnden Arzt in der Studie IMCgp100-202 herangezogen werden musste. Die Auswahl an Therapieoptionen in der Studie IMCgp100-202 mit den Wirkstoffen Pembrolizumab, Ipilimumab und Dacarbazin wird als zweckmäßig and akzeptabel für einen Vergleich mit Tebentafusp angesehen. Die Studie IMCgp100-202 ist somit für die Herleitung eines Zusatznutzens von Tebentafusp geeignet.

Die vom G-BA vor Einreichung des Erstdossiers am 01. Mai 2022 für die Nutzenbewertung in der Beratung vom 11. Juli 2019 (Vorgangsnummer 2019-B-102) für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmte zVT blieb im Wesentlichen unverändert. Mit Ausnahme von Tebentafusp sind die Behandlungsoptionen für das inoperable oder metastasierte uveale Melanom unverändert geblieben.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber der zVT (Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe) beschrieben.

Die Analysen sind unterteilt in die Primäranalyse (Oktober 2020) und die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023). Die Daten aus der 3-Jahres-Analyse haben rein deskriptiven Charakter.

Tabelle 1-7 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Primäranalyse.

Mortalität (Gesamtüberleben) (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1)

Das Gesamtüberleben (engl. *overall survival*, OS), basierend auf der präspezifizierten Anzahl an Ereignissen, war der primäre Endpunkt der Studie IMCgp100-202. Die Ergebnisse der Studie IMCgp100-202 für den Endpunkt „Gesamtüberleben (OS)“ als Ergebnis für die Kategorie „Mortalität“ zeigten einen klaren, statistisch signifikanten (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$) und bisher unerreichten Vorteil für Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe. Die Überlegenheit von Tebentafusp in Bezug auf das OS zeigte sich durchgängig in der Primäranalyse und in der 3-Jahres-Analyse.

Basierend auf dem Intention-to-treat (ITT) -Analyse-Set der Primäranalyse, wurde der primäre Endpunkt bei der ersten präspezifizierten Zwischenanalyse erreicht (150 Todesfälle / 378 Patienten): 87 (34,5 %) im Tebentafusp-Arm und 63 (50,0 %) im Vergleichstherapie-Arm. Die stratifizierte Hazard Ratio für den Tod betrug 0,51 (95 %-KI: 0,37; 0,71; $p < 0,001$) zugunsten von Tebentafusp, und dieser Behandlungseffekt wurde generell in allen vordefinierten Subgruppen beobachtet. So wurde bei den Patienten, die Tebentafusp erhielten, im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine Verringerung des Sterberisikos um 49 % beobachtet. Das geschätzte OS nach einem Jahr betrug 73 % (95 %-KI: 66 bis 79) im Tebentafusp-Arm und 59 % (95 %-KI: 48 bis 67) im Vergleichstherapie-Arm. Die geschätzte mediane Dauer des OS betrug 21,7 Monate (95 %-KI: 18,6 bis 28,6) im Tebentafusp-Arm und 16,0 Monate (95 %-KI:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

9,7 bis 18,4) im Vergleichstherapie-Arm. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 14,1 Monate. Die Ergebnisse der Studie IMCgp100-202 führen beim Endpunkt Gesamtüberleben zur Ausmaßkategorie „erheblich“.

Aufgrund eines klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich der Verbesserung des OS stellte der G-BA am 20. Oktober 2022 in seiner ersten Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest. Die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp führt zu einer bis dahin nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Nach der Überprüfung durch das *Independent Review Board* (IRB) und der Bestätigung, dass die Studie IMCgp100-202 ihren primären Endpunkt erreicht hat, nämlich den Nachweis eines Gesamtüberlebensvorteils von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes, wechselten 16 Patienten nach der Primäranalyse und nach Änderung des Studienprotokolls aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Behandlung mit Tebentafusp. Mit dem Zeitpunkt des Cross-overs endete die präspezifizierte randomisierte Behandlung gemäß Studienprotokoll.

Die jüngste Veröffentlichung der 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate für die Studie IMCgp100-202 (3-Jahres-Analyse) bestätigte, dass die langfristige Wirksamkeit von Tebentafusp erhalten blieb und dass bei langfristiger Verabreichung keine neuen unerwünschten Ereignisse beobachtet wurden. Der Prozentsatz der Patienten, die nach 1, 2 und 3 Jahren überlebten, lag bei den mit Tebentafusp behandelten Patienten bei 72 %, 45 % bzw. 27 % gegenüber 60 %, 30 % bzw. 18 % bei den Patienten der Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe. Die 3-Jahres-Ergebnisse der Studie IMCgp100-202 unterstreichen die Ausmaßkategorie "erheblich" für den Endpunkt „Gesamtüberleben“.

Auf der Ebene des Endpunkts „Gesamtüberleben“ liefern die Ergebnisse der Studie IMCgp100-202 bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem uvealem Melanom einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Tebentafusp.

Morbidität (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2)

Die Ergebnisse zu den folgenden Outcomes werden unter dem Oberbegriff „Response“ für die Kategorie „Morbidität“ dargestellt: „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30).

Gemäß der Primäranalyse war für die EuroQoL-5-Dimension visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS) im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

Die Daten des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) werden stellvertretend für alle Symptomskalen anhand der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Diarrhö“ dargestellt. Für die EORTC-QLQ-C30-Werte in der Dimension „Diarrhö“ ist die Mittelwert-Differenz zwischen den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsarmen bei Zyklus 3 statistisch signifikant (-5,67; $p = 0,04$). Die Effektgröße deutet auf einen kleinen Effekt hin (Hedges g' -0,43). Auch bei Zyklus 17 zeigt sich eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen (10,26; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen mittleren Effekt hin (Hedges g' 0,61). Bei der prozentualen Veränderung zu Baseline zeigt sich bei Zyklus 5 eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz (-65,38; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen großen Effekt hin (Hedges g' -1,13).

Die 3-Jahres-Analyse bestätigt die oben beschriebenen Ergebnisse der Primäranalyse zur Morbidität.

Auf Ebene des Endpunktes „Morbidität“ ergibt sich somit ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.3)

Die Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden stellvertretend für alle Funktionsskalen anhand der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt. Gemäß der Primäranalyse war die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ im Allgemeinen während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie (7,13 vs. 3,68 Monate; HR 0,67 [95 %-KI: 0,47; 0,95]; $p = 0,03$).

Die 3-Jahres-Analyse bestätigt die oben beschriebenen Ergebnisse der Primäranalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Auf Ebene des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergibt sich somit ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.

Sicherheit und Verträglichkeit (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.4)

Bei der Primäranalyse wurden unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UEs) bei 245 Patienten (100 %) im Tebentafusp-Arm und 105 Patienten (94,6 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 4,22 [95 %-KI: 3,25; 5,47]; $p < 0,01$). Die häufigsten UEs, die während der Behandlung auftraten, waren Fieber, Juckreiz, Hautausschlag, Schüttelfrost, Übelkeit, Müdigkeit, Hypotonie und makulopapulöser Hautausschlag, wobei die häufigsten Ereignisse mit einem Grad ≥ 3 Hautausschlag und makulopapulöser Hautausschlag und erhöhte Lipase waren. Ein Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von unter der Behandlung aufgetretenen UEs trat bei 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR 0,45 [95 %-KI: 0,16; 1,24]; $p = 0,12$). 5 von 8 Patienten im Tebentafusp-Arm und 5 von 7 Patienten im Vergleichstherapie-Arm (2,0 % vs. 4,5 %) hatten Ereignisse, die vom Prüfer als mit dem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden (behandlungsbedingte UEs). Tebentafusp wurde als verträglich eingestuft.

Ereignisse vom *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) -Grad ≥ 3 traten bei 54,3 % der Patienten im Tebentafusp-Arm bzw. bei 36,0 % der Patienten im Vergleichstherapie-Arm auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 1,93 [95 %-KI: 1,35; 2,75]; $p < 0,01$). Behandlungsbedingte UEs vom Grad ≥ 3 wurden bei 44,5 % bzw. 17,1 % der Patienten beobachtet.

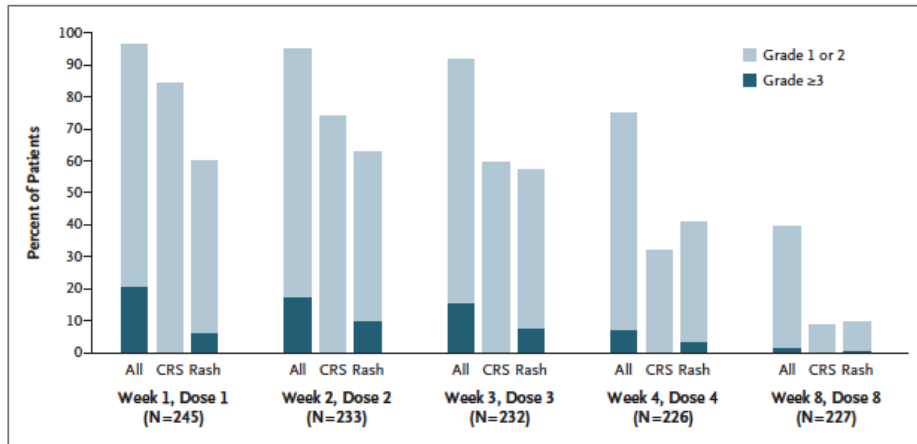
Die Inzidenz von schwerwiegenden UEs (SUEs) betrug 28,2 % im Tebentafusp-Arm und 23,4 % im Vergleichstherapie-Arm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR 1,26 [95 %-KI: 0,80; 1,99]; $p = 0,31$). Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende SUEs traten im Tebentafusp-Arm häufiger auf als im Vergleichstherapie-Arm (22,0 % gegenüber 7,2 %). Wie aufgrund des Wirkmechanismus von Tebentafusp zu erwarten war, handelte es sich bei diesen Ereignissen am häufigsten um das Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag.

Begleitmedikamente aus den Klassen Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmittel, entzündungshemmende Arzneimittel und Kortikosteroide wurden von einem deutlich höheren Prozentsatz der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe eingenommen, da sie als vorbeugende oder therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Hautausschlag und CRS eingesetzt wurden, die mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp in Verbindung stehen.

In den Subgruppenanalysen nach demographischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Herkunft, Region), nach Krankheitsmerkmalen (Therapielinie, Baseline-ECOG-Performance-Status, vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, größte Leberläsion) und nach laborbasierten Merkmalen (Baseline) (Nierenfunktion, LDH, ALP, Lymphozytenzahl) für den Endpunkt Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [engl. *adverse events of special interest*, AESIs] CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhungen/Hepatotoxizität) ist zu beobachten, dass die Anzahl der AESIs in den Subgruppen niedriger war, insbesondere AESIs des Grades ≥ 3 . So hatten im Tebentafusp-Arm maximal 3 Patienten ein CRS mit CTCAE-Grad ≥ 3 , maximal 50 % der Patienten einen Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 und maximal 30 % der Patienten eine LFT-Erhöpfung mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

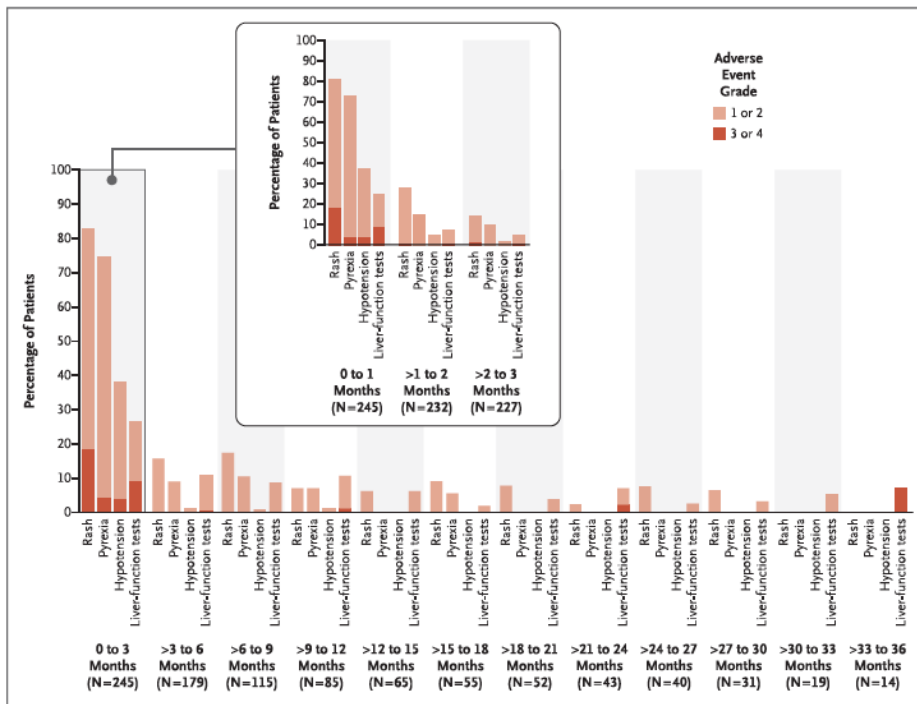
Aus den Time-to-event-Analysen für die vorgenannten Subgruppen lässt sich erkennen, dass die AESIs in den ersten Wochen der Behandlung mit Tebentafusp auftraten und im weiteren Behandlungsverlauf in der Häufigkeit abnahmen. Bei der Mehrheit der Patienten im Tebentafusp-Arm (57 %) traten die behandlungsbedingten UEs in den ersten vier Wochen der Behandlung während der Dosisescalation auf (Abbildung 1); die Häufigkeit und der Schweregrad solcher Ereignisse nahmen mit wiederholter Verabreichung ab (Abbildung 2).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier



Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten im Tebentafusp-Arm, die nach den ersten Tebentafusp-Dosen behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des Grades 1 oder 2 oder des Grades 3 oder höher hatten. CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom.

Abbildung 1: Häufigkeit und Schweregrad behandlungsbedingter UEs nach den ersten Tebentafusp-Dosen (Nathan et al. 2021)



Die Anzahl der Patienten unter Risiko für jedes Zeitintervall ist angegeben. Hautausschlag, Hypotonie und Leberfunktionstests (d. h. erhöhte Leberfunktionswerte) sind zusammengesetzte Begriffe für eine Liste verwandter unerwünschter Ereignisse jeden Grades.

Abbildung 2: Langfristige Häufigkeit und Schwere ausgewählter behandlungsbedingter UEs bei Tebentafusp (Hassel et al. 2023)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UEs, die zum Tod führten, wurden bei einem Patienten (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR 0,21 [95 %-KI: 0,02; 2,41]; $p = 0,21$). In beiden Behandlungsarmen gab es keine Todesfälle aufgrund von mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehender UEs. Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen starb aufgrund einer Krankheitsprogression (32,7 % im Tebentafusp-Arm bzw. 46,8 % im Vergleichstherapie-Arm).

Die 3-Jahres-Analyse bestätigt die oben beschriebenen Ergebnisse für das Auftreten von UEs, SUEs sowie AESIs (CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhung).

Auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich somit ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach ärztlicher Maßgabe)	Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU	
Mortalität (Gesamtüberleben)					
Todesfälle, n/N (%)	87/252 (34,5)	63/126 (50,0)	HR 0,51 (0,37; 0,71) < 0,0001	Erheblich	
Medianes Gesamtüberleben, Monate (95 %-KI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)			
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), MW (SD)					
Baseline	81,0 (16,36)	80,4 (18,31)	Hedges' g 0,15 (0,02; 0,28) (Baseline bis Ende der Behandlung)	Nicht- quantifizierbar	
Zyklus 9 Tag 1	80,6 (18,43)	82,9 (14,08)			
Zyklus 21 Tag 1	80,6 (17,67)	94,5 (0,71)			
Ende der Behandlung	73,3 (19,75)	71,3 (20,28)			
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Diarrhö), MW (SD)					
Baseline	6,36 (16,99)	4,62 (15,45)	Hedges' g -0,38 (-0,71; -0,05) (Ende der Behandlung)		
Zyklus 9 Tag 1	6,84 (15,53)	2,56 (9,25)			
Zyklus 21 Tag 1	9,80 (19,60)	0,0 (0,0)			
Ende der Behandlung	6,21 (13,86)	13,33 (25,34)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/QoL, MW (SD)					
Baseline	76,11 (20,23)	74,87 (20,44)	Hedges' g 0,05 (-0,10; 0,20) (Baseline bis Ende der Behandlung)	Nicht- quantifizierbar	
Zyklus 9 Tag 1	76,50 (16,81)	76,92 (18,37)			
Zyklus 21 Tag 1	73,53 (15,09)	95,83 (5,90)			
Ende der Behandlung	68,22 (21,20)	67,58 (24,57)			
Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung, Monate (95 %-KI)			HR (95 %-KI) p-Wert		
6,7 Punkte	4,40 (2,79; 5,55)	2,79 (2,73; 2,83)	0,69 (0,51; 0,94) 0,02		
10 Punkte	5,75 (5,55; 8,31)	3,68 (2,79; 5,55)	0,68 (0,48; 0,96) 0,03		
15 Punkte	7,13 (5,55; 8,31)	3,68 (2,79; 8,31)	0,67 (0,47; 0,95) 0,03		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach ärztlicher Maßgabe)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
<i>Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)</i>				Nicht- quantifizierbar
Jegliches UE	245 (100,0)	105 (94,6)	RR 1,06 (1,01; 1,11) 0,01 OR 30,25 (1,69; 541,89) < 0,01 HR 4,22 (3,25; 5,47) < 0,01	
Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	133 (54,3)	40 (36,0)	RR 1,51 (1,15; 1,98) < 0,01 OR 2,10 (1,30; 3,44) < 0,01 HR 1,93 (1,35; 2,75) < 0,01	
Jegliches SUE	69 (28,2)	26 (23,4)	RR 1,20 (0,81; 1,78) 0,36 OR 1,28 (0,74; 2,25) 0,37 HR 1,26 (0,80; 1,99) 0,31	
Jeglicher Abbruch durch UE	8 (3,3)	7 (6,3)	RR 0,52 (0,19; 1,39) 0,25 OR 0,50 (0,15; 1,67) 0,25 HR 0,45 (0,16; 1,24) 0,12	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach ärztlicher Maßgabe)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert
Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)			
Jegliches UE, das zum Tod führte	1 (0,4)	2 (1,8)	RR 0,23 (0,02; 2,47) 0,23 OR 0,22 (0,004; 4,35) 0,23 HR 0,21 (0,02; 2,41) 0,21
Gesamt			Beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale; HR: Hazard Ratio; (HR)QoL: (health-related) quality of life; KI: Konfidenzintervall; NK: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HLA: Humanes Leukozyten-Antigen.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Es existieren keine spezifisch für das inoperable oder metastasierte uveale Melanom zugelassenen Wirkstoffe. Vor der regulatorischen Zulassung bzw. der kommerziellen Verfügbarkeit von Tebentafusp in Deutschland gab es keine Behandlung mit nachgewiesenem Überlebensvorteil als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Wie vom G-BA in dessen Niederschrift zur zVT von Tebentafusp festgehalten, soll Patienten mit metastasierter Erkrankung in spezialisierten Zentren eine systemische Therapie angeboten werden. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten in klinische Studien einzuschließen. Angesichts der limitierten Evidenz lässt sich keine Standardtherapie benennen. Dabei können von einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe die für das metastasierte Melanom zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (PD-1-Inhibitoren) und Ipilimumab (CTLA-4-Inhibitor) sowie das zu den Alkylanzien gehörende Dacarbazin umfasst sein.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Gegenüber der zVT zeigte Tebentafusp eine bisher unerreichte Verbesserung des OS bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Das relative Sterberisiko wurde um 49 % reduziert (HR 0,51 [95 %-KI: 0,37; 0,71]; $p < 0,0001$). Nach 12 Monaten betrug die Überlebensrate für Tebentafusp 73,2 % (95 %-KI: 66,4; 78,8) gegenüber 58,5 % im Vergleichsarm (95 %-KI: 48,3; 67,3), der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,041$). Der Prozentsatz der Patienten, die nach 1, 2 und 3 Jahren überlebten, lag bei den mit Tebentafusp behandelten Patienten bei 72 %, 45 % bzw. 27 % gegenüber 60 %, 30 % bzw. 18 % bei den Patienten der Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe. Der Überlebensvorteil blieb bei Patienten in allen vordefinierten Subgruppen erhalten, einschließlich der wichtigsten prognostischen Faktoren. Der Überlebensvorteil von Tebentafusp wird durch eine reale Studie an Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom in Deutschland bestätigt, die vergleichbare Ansprechraten und ein vergleichbares OS nach der Behandlung mit Tebentafusp wie in Studie IMCgp100-202 zeigte. Dies ist ein wesentlicher Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen der Behandlung mit Tebentafusp.

Auf Ebene des Endpunkts „Mortalität“ liefern die in Studie IMCgp100-202 bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem uvealem Melanom beobachteten Ergebnisse einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Tebentafusp**.

Morbidität

Für den EQ-5D-VAS war im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Für die EORTC-QLC-C30-Werte in der Dimension „Diarrhö“ ist die Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen bei der prozentualen Veränderung zu Baseline bei Zyklus 5 statistisch signifikant.

Auf Ebene des Endpunktes „Morbidität“ ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den EORTC-QLC-C30 in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ war im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie.

Auf Ebene des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.**

Sicherheit und Verträglichkeit

UEs in Zusammenhang mit Tebentafusp standen im Einklang mit seinem Wirkmechanismus. Die meisten UEs (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.3) beziehen sich entweder auf 1) die Reaktion von T-Zellen durch den T-Zell-Rezeptor auf gp100-positive Zellen (Melanozyten) in der Haut oder 2) die Aktivierung von T-Zellen, die zur Produktion von Zytokinen führt, und sind im Allgemeinen auf die ersten Dosen des Medikaments beschränkt. CRS, Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag waren die häufigsten mit Tebentafusp in Zusammenhang stehenden SUEs. Der Zeitpunkt des Auftretens war vorhersehbar, wobei die meisten mit Tebentafusp in Zusammenhang stehenden SUEs in den ersten paar Wochen der Behandlung auftraten.

Im Allgemeinen nahmen die Häufigkeit und der Schweregrad der Ereignisse mit jeder weiteren Verabreichung von Tebentafusp ab, und die Ereignisse waren bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch beherrschbar. Dies führte zu einer geringeren Inzidenz von behandlungsbedingten UEs unter Tebentafusp als unter der Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (2,0 % vs. 4,5 %).

Auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.**

Zusammenfassung

Vor der Zulassung von Tebentafusp hat sich die Überlebensrate für diese wenigen Patienten in den letzten 40 Jahren nicht verbessert. Nach der Diagnose eines inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms betrug die Lebenserwartung in der Regel weniger als 12 Monate.

Insgesamt wurde mit den Daten aus der Studie IMCgp100-202 ein beträchtlicher Zusatznutzen der Behandlung mit Tebentafusp im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom nachgewiesen. Dies liegt vor allem begründet in der erheblichen Verbesserung des OS bei Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem gut zu bewältigendem Sicherheitsprofil, was als wichtigstes Maß für den klinischen Nutzen in randomisierten klinischen Studien in diesem Therapiebereich gilt.

Dies wurde durch den G-BA bestätigt. Aufgrund eines klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich des OS gegenüber der Vergleichstherapie, stellte der G-BA am 20. Oktober 2022 in seiner ersten Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest. Die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp führt zu einer bis dahin nicht erreichten Verbesserung des OS. Dies wird durch das OS nach 3 Jahren auf der Grundlage der 3-Jahres-Analyse bestätigt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das uveale Melanom ist die häufigste bösartige Neubildung des Auges bei Erwachsenen und betrifft jährlich zwischen 1,3 und 10,6 Fälle pro 1.000.000 Erwachsene in Europa, wobei für Deutschland eine durchschnittliche Inzidenz von etwa 4 bis 5 Fällen pro 1.000.000 Erwachsene verzeichnet ist. Bis zu 50 % der Patienten mit einem uvealem Melanom, entwickeln zwischen 2 und 10 Jahren nach der Erstdiagnose eine metastasierende Form der Primärerkrankung.

Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Bei Patienten, die mit Tebentafusp behandelt werden, muss der HLA-A*02:01-Genotyp mit einem beliebigen validierten HLA-Genotypisierungstest bestimmt werden.

Aus den Krebsregisterdaten (Zentrum für Krebsregisterdaten, ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) wurde die für den Versorgungskontext in Deutschland relevante Patientenpopulation auf Basis der vom RKI bereitgestellten Informationen zur Inzidenz aller im Auge und den Augenanhangsgebilden aufgetretenen bösartigen Neubildungen (ICD-Code C69.-) hergeleitet.

Tebentafusp ist ausschließlich für die Zielgruppe der erwachsenen Patienten zugelassen, die nicht relevanten Altersgruppen der Säuglinge, Kinder und Jugendlichen bis zu 15 Jahren wurden ausgeschlossen. Die Altersgruppen der Erwachsenen ab 18 Jahren wurden einbezogen. Etwa 85 % der Fälle von uvealen Melanomen (ICD-Code C69.3) wurden auf Grundlage der verfügbaren Daten ermittelt. Dabei wurden auch die 4 % der inoperablen Patienten einbezogen. Die ermittelten Werte wurden mit den Daten in der Literatur verglichen und konkretisiert und auf die Zielgruppe der Erwachsenen eingegrenzt, die Träger des HLA-Subtyps HLA-A*02:01 sind, was auf 48,7 % der deutschen Bevölkerung zutrifft. Die Zielgruppe ist somit definiert als HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Tebentafusp zeigt eine bisher unerreichte Verbesserung des OS bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Es existiert keine S3-Leitlinie für das uveale Melanom. Obwohl sich das uveale Melanom sowohl klinisch als auch biologisch vom kutanen Melanom unterscheidet, wurden die Behandlungsoptionen für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung weitgehend vom kutanen Melanom übernommen, jedoch mit deutlich geringeren Erfolgsquoten und auf Kosten einer hohen behandlungsbedingten Toxizität. Es liegt keine qualitativ hochwertige Evidenz vor, welche die Wirksamkeit der Behandlungsoptionen für das kutane Melanom im Rahmen einer Anwendung beim metastasierten uvealen Melanom belegt.

Das als Monotherapie angezeigte Orphan Drug Tebentafusp (EU/3/21/2397, EMA), ist seit 01. April 2022 in Europa zugelassen. Die Markteinführung in Deutschland ist auf den 01. Mai 2022 datiert. Aufgrund des statistisch signifikanten und klinisch hoch relevanten Unterschieds hinsichtlich des OS, stellte der G-BA am 20. Oktober 2022 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest. Die hohe Wirksamkeit und der Nutzen in Verbindung mit einem gut zu bewältigenden Sicherheitsprofil von Tebentafusp führt zu einer großen Nachfrage durch die behandelnden Ärzte. Basierend auf der Anzahl an Patienten, die mit Tebentafusp behandelt werden, in Relation zur geringen Inzidenz, kann die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp daher als Standardtherapie eingeschätzt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) - A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	102 bis 128
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	HLA-A*02:01- positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	102 bis 128
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	<p><i>Jahrestherapiekosten laut Median</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben laut Primäranalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ 265.707,49 € <p><i>Jahrestherapiekosten laut Mittelwert</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben laut Primäranalyse <ul style="list-style-type: none"> ○ 355.526,21 € <p><i>Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 591.300,35 €
<p>HLA: Humanes Leukozyten-Antigen. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im DossierBehandlungsdauer laut Median

Jede Woche findet eine Anwendung mit einer Behandlungsdauer von einem Tag statt.

- Primäranalyse: Zur Berechnung der Behandlungstage wurde von einer medianen Behandlungszeit von 163 Tagen ausgegangen, was einer medianen Behandlungsdauer von 23 Wochen und 23 Applikationen entspricht.

Behandlungsdauer laut Mittelwert

Jede Woche findet eine Anwendung mit einer Behandlungsdauer von einem Tag statt.

- Primäranalyse: Zur Berechnung der Behandlungstage wurde von einer durchschnittliche Behandlungszeit von 220 Tagen ausgegangen, was einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 31 Wochen, und 31 Applikationen entspricht.

Hochrechnung auf 1 Jahr Behandlungsdauer

Da in der Fachinformation keine Höchstdauer für die Behandlung mit Tebentafusp angegeben ist, wurde die Dauer von 52 Wochen als Richtwert für die Höchstdauer in Übereinstimmung mit der Dossierbewertung des IQWiG verwendet. Jede Woche findet eine Anwendung mit einer Behandlungsdauer von einem Tag statt.

- Hochrechnung auf 1 Jahr: In Anlehnung an die ursprünglichen Nutzenbewertung zu Tebentafusp des IQWiG liegt eine Behandlungsdauer von (gerundet) 52 Wochen vor, was 52 Applikationen entspricht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen. Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.	Pembrolizumab (mono)	Gesamte Zielpopulation	Dosierung 1: 17 Anwendungen 92.723,93 € Dosierung 2: 8 Anwendungen 86.710,49 €
A	Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknoten-beteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	Nivolumab (mono)	Gesamte Zielpopulation	75.026,77 € (26 Anwendungen) 74.103,77 € (13 Anwendungen)
A	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	Ipilimumab (mono)	Gesamte Zielpopulation	62.688,16 €
A	Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.	Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab (Erstbehandlung) Nivolumab (Folgebehandlung)	Gesamte Zielpopulation	124.455,81 € (20 Anwendungen Nivolumab) 123.745,81 € (10 Anwendungen Nivolumab)
A	Behandlung von Patienten mit metastasiertem, malignem Melanom.	Dacarbazin (mono)	Gesamte Zielpopulation	Dosierung 1: 85 Anwendungen von 12.057,07 € bis 13.941,35 € Dosierung 2: 17 Anwendungen 5.972,79 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Lomustin wird in Kombinationstherapie eingesetzt. Ein Kombinationspartner für die Therapie mit Lomustin im vorliegenden Anwendungsgebiet ist jedoch in der Fachinformation nicht benannt. Daher wird Lomustin für die Darstellung der Behandlung sowie die Berechnung der Kosten nicht berücksichtigt.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiete

Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Tebentafusp beträgt 20 Mikrogramm an Tag 1, 30 Mikrogramm an Tag 8, 68 Mikrogramm an Tag 15 und danach 68 Mikrogramm einmal wöchentlich. Die Behandlung mit Tebentafusp sollte fortgesetzt werden, solange dies für den Patienten einen klinischen Vorteil darstellt und keine unzumutbare Toxizität auftritt.

Art der Anwendung

Tebentafusp ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt 15 bis 20 Minuten.

Tebentafusp darf nur unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der über Erfahrung in der Anwendung von Krebsmedikamenten verfügt und in der Lage ist, das CRS in einem Umfeld zu behandeln, in dem eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation unmittelbar zur Verfügung steht. Es wird empfohlen, zumindest die ersten 3 Tebentafusp-Infusionen in einem stationären Umfeld zu verabreichen, mit Überwachung auf Anzeichen und Symptome des CRS über Nacht für mindestens 16 Stunden. Vitalzeichen sind vor Dosisgabe und danach mindestens alle 4 Stunden bis zum Abklingen der Symptome zu überwachen. Sofern klinisch angezeigt, ist eine häufigere Überwachung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts vorzunehmen.

Wenn während einer der ersten 3 Tebentafusp-Infusionen bei Patienten eine Hypotonie vom Grad 3 oder 4 auftritt, sind die Patienten bei den darauffolgenden 3 Infusionen mindestens 4 Stunden lang jeweils stündlich in einem ambulanten Umfeld zu kontrollieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sobald eine Dosis von 68 µg vertragen wird, (d. h. keine Hypotonie vom Grad ≥ 2 , die eine medizinische Intervention erfordert, auftritt), können Folgedosen in geeigneten ambulanten Versorgungseinrichtungen verabreicht werden. Patienten sind nach jeder Infusion mindestens 60 Minuten zu beobachten. Bei Patienten, die mindestens 3 Monate lang ambulant mit Tebentafusp behandelt wurden, ohne dass es zu Unterbrechungen kam, die länger als 2 Wochen dauerten, kann die ambulante Kontrolle anschließender Dosisgaben nach jeder Infusion auf ein Minimum von 30 Minuten verringert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei den meisten Patienten trat nach Tebentafusp-Infusionen das CRS auf. Die Diagnose des CRS wurde meistens aufgrund von Fieber gestellt, gefolgt von Hypotonie und selten Hypoxie. Andere häufig beobachtete Symptome des CRS waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung und Kopfschmerzen.

Bei Feststellung eines CRS ist eine sofortige Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen einzuleiten, darunter Antipyretika, intravenös verabreichte Flüssigkeiten, Tocilizumab oder Kortikosteroide, um eine Steigerung bis hin zu schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen zu verhindern. Patienten sind bis zum Abklingen der Reaktionen zu überwachen.

Bei Folgedosen sind Patienten nach der Behandlung engmaschig zu überwachen, um Anzeichen und Symptome des CRS zeitnah zu erkennen.

Akute Hautreaktionen

Unter Tebentafusp-Infusionen wurden akute Hautreaktionen berichtet, die möglicherweise auf den Wirkmechanismus und die gp100-Expression in normalen Melanozyten der Haut zurückzuführen sind. Akute Hautreaktionen umfassten hauptsächlich Ausschlag, Pruritus, Erythem und Hautödem.

Üblicherweise traten akute Hautreaktionen nach jeder der ersten 3 Tebentafusp-Infusionen auf und nahmen mit der Zeit an Schwere und Häufigkeit ab. Die meisten Symptome klangen ohne Gabe von systemischen Kortikosteroiden und ohne Langzeitfolgen ab.

Akute Hautreaktionen können mit Antihistaminika und topischen Kortikosteroiden behandelt werden. Bei anhaltenden oder schweren Symptomen ist die Anwendung systemischer Steroide zu erwägen. Die Behandlung von Anzeichen und Symptomen von Hautreaktionen kann zum vorübergehenden Aufschieben nachfolgender Tebentafusp-Behandlungen führen.

Herzerkrankungen

Herzerkrankungen wie Sinustachykardie und Arrhythmien wurden bei Patienten beobachtet, die mit Tebentafusp behandelt wurden. Bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen kann ein erhöhtes Risiko für Folgeerscheinungen des CRS bestehen, weshalb sie sorgfältig zu überwachen sind. Treten bei einem Patienten Anzeichen oder Symptome von kardialen Ereignissen auf, sind diese zu untersuchen und umgehend zu behandeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach einer Behandlung mit Tebentafusp wurden Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls berichtet. Die Behandlung mit Tebentafusp sollte bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Anamnese oder einer entsprechenden Veranlagung sowie bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht erfolgen.

Bei allen Patienten sollte vor der Behandlung mit Tebentafusp und nach Beginn der Behandlung innerhalb der ersten 3 Wochen und danach je nach klinischer Indikation ein EKG aufgezeichnet werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Das Schulungsprogramm hat zum Ziel, den Überwachungsvorgang hervorzuheben und die sofortige Diagnose und Behandlung des CRS zu begünstigen, um so dessen Schwere zu verringern.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Tebentafusp auf den Markt kommt, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten, die voraussichtlich Tebentafusp verschreiben oder anwenden, Zugang zu folgendem Schulungsmaterial haben bzw. dieses erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte.
- Informationsmappe für Patienten.

Weiterführende Informationen finden sich in der Fachinformation sowie im *European Public Assessment Report* (EPAR) für Tebentafusp.